

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF:

KUNIYOSHI MASUZAWA ET AL

SERIAL NUMBER: 07/003,822

GROUP: 129

FILED: JANUARY 16, 1987

EXAMINER:      TURNIPSEED

FOR: 8-ALKOXYQUINOLONECARBOXYLIC ACID :  
AND SALTS THEREOF EXCELLENT IN THE  
SELECTIVE TOXICITY AND PROCESS OF  
PREPARING THE SAME

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 USC 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

RECEIVED

SEP 08 1987

~~GROUP 120~~

Honorable Commissioner of Patents & Trademarks  
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that Applicant claims as priority dates        January 21, 1986    and    September 18, 1986 .

\_\_\_\_\_, the filing dates of the corresponding Convention Applications filed in Japan .

The corresponding Convention Applications bear Serial Numbers  
SHO61-10880 and SHO61-220149  
respectively.

Certified copies of the corresponding Convention Applications are being submitted herewith.

Respectfully submitted,

OBLON, FISHER, SPIVAK,  
McCLELLAND & MAIER, P.C.

Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618

Crystal Square Five - Suite 400  
1755 S. Jefferson Davis Highway  
Arlington, Virginia 22202  
(703) 521-5940

Joseph M. Sorrentino, Ph.D.  
Registration No. P32,598



501000 01/10/87  
122

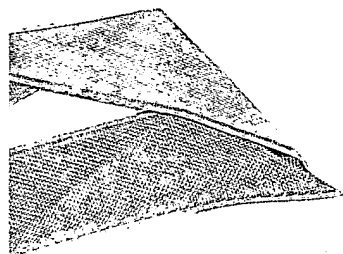
日 本 国 特 許  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日    1 9 8 6 年 9 月 1 8 日  
Date of Application:

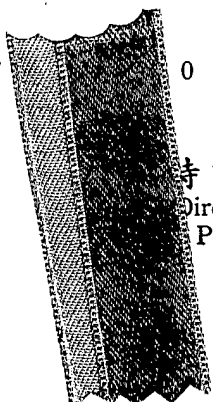
出 願 番 号    昭和 6 1 年 特 許 願 第 2 2 0 1 4 9 号  
Application Number:

出 願 人    杏 林 製 薬 株 式 会 社  
Applicant(s):



CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT.

1 9 8 7    0 日



特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

黒 田 明 雄



出証昭    6 2 - 1 8 0 0

( 9,500円)

特許法第42条の2第1項の  
規定による優先権を主張す  
る。

特 許 願 昭和61年特許願第010880号  
昭和61年 1月21日

(特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

昭和61年9月18日

特許庁長官 黒田明雄 殿

1. 発明の名称

センタクドクセイ スグ サン  
選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸  
エン ナラ セイゾウホウホウ  
およびその塩並びにその製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 6

3. 発 明 者

住 所 茨城県古河市西町5-71

マスザワ クニヨシ  
氏 名 増 澤 國 泰 (他3名)

4. 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

名 称 (139) 杏林製薬株式会社

代表者 荻 原 秀

5. 代理人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地  
〒101 英ビル3階  
電話 (252) 6619 (代)  
氏 名 (6348) 弁理士 箕 浦 清

6. 添付書類の目録

(1) 明 細 書 1通  
(2) 委 任 状 1通  
(3) 優先権主張書 1通  
(4) 願書副本 1通

7. 前記以外の発明者

(1) 発 明 者

住 所 埼玉県久喜市青葉4丁目13番地の4

スズエ セイゴ  
氏 名 鈴 江 清 吾

住 所 埼玉県久喜市青葉1丁目1-2-512

ヒライ ケイジ  
氏 名 平 井 敬 二

住 所 埼玉県北葛飾郡鷺宮町桜田4-9-6

イシザキ タカヨシ  
氏 名 石 崎 孝 義

## 優先権主張書

昭和61年9月18日

特許庁長官 黒田明雄 殿

この特許出願に係る発明について特許法第42条の2第1項の規定による優先権を主張します。

### 1. 先の出願の表示

出願番号 昭和61年 特許願 第010880号

出願日 昭和61年1月21日

### 2. 出 願 人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

名 称 (139) 杏林製薬株式会社

代表者 荻 原 秀

### 3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地  
〒101 英ビル3階

電話 (252) 6619 (代)

氏 名 (6348) 弁理士 箕 浦 清

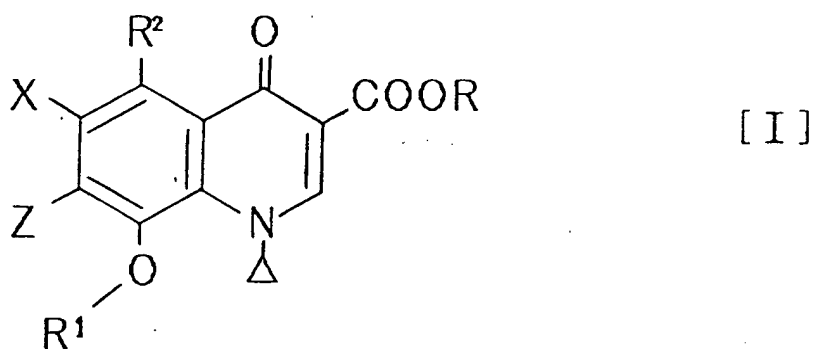
## 明 細 書

### 1. 発明の名称

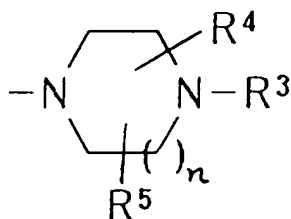
選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

### 2. 特許請求の範囲

#### (1) 一般式 [ I ]

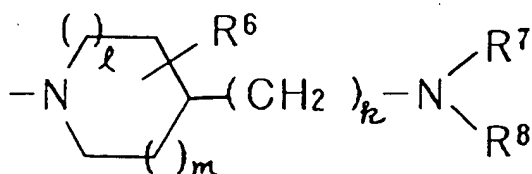


[ 式中、R は水素原子または低級アルキル基を、  
R<sup>1</sup> は低級アルキル基を、R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、X はハロゲン原子を、Z はハロゲン原子または



(ここで  $n$  は 1 または 2 であり、 $R^3$  は水素原子，低級アルキル基，アシル基，アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 $R^4$  及び  $R^5$  は各々独立して、水素原子，低級アルキル基，置換低級アルキル基，シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、



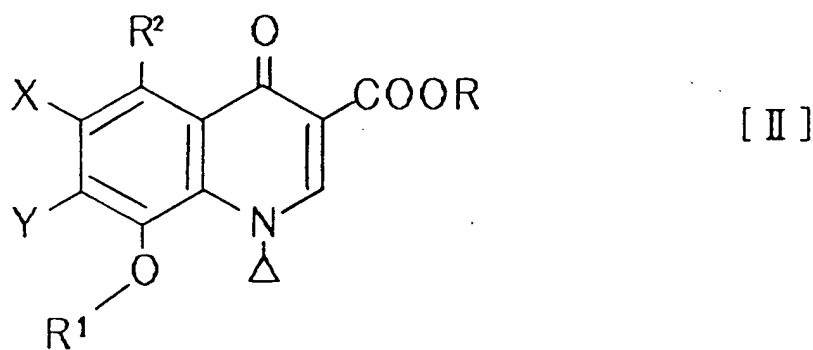
(ここで  $k$  は 0, 1 または 2、 $l$  は 0, 1 または 2、 $m$  は 0 または 1 であり、 $R^6$  は水素原子，ハロゲン原子，低級アルキル基あるいは水酸基を、 $R^7$  は水素原子，低級アルキル基あ

るいは置換低級アルキル基を、 $R^3$ は水素原子、  
低級アルキル基、アシル基、アルコキシカル  
ボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

または、アゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒド  
ロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリ  
ノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]で表  
わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導  
体及びその塩並びにそれらの水和物。

(2) 特許請求の範囲第1項記載の化合物の、少な  
くとも1種以上を有効成分とする抗菌剤。

(3) 一般式〔II〕



(式中、Rは水素または低級アルキル基を、 $R^1$   
は低級アルキル基を、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン  
原子、アミノ基またはニトロ基を、X及びYは

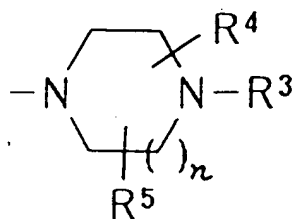
同一または異なるハロゲン原子を示す。)

で表わされる化合物と、

一般式 [ III ]

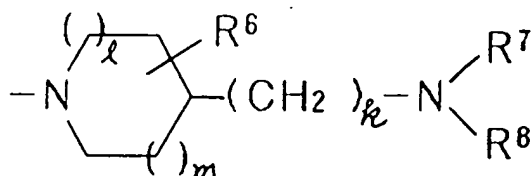


[ 式中、 $Z^1$  は



(ここで  $n$  は 1 または 2 であり、 $R^3$  は水素原子，低級アルキル基，アシル基，アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 $R^4$  及び  $R^5$  は各々独立して、水素原子，低級アルキル基，置換低級アルキル基，シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

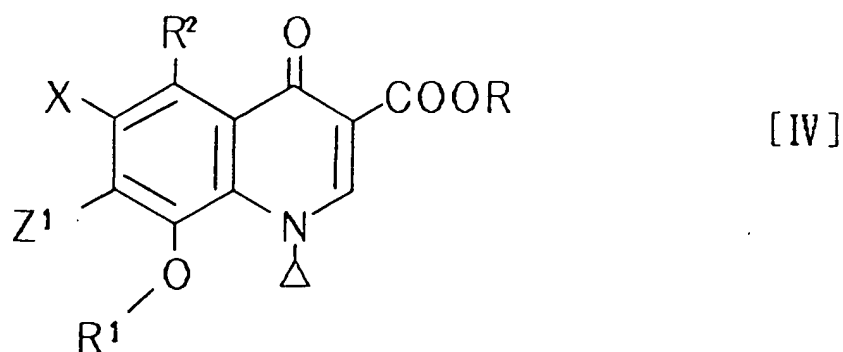
あるいは、



(ここで  $k$  は 0, 1 または 2、 $l$  は 0, 1 または 2、 $m$  は 0 または 1 であり、 $R^6$  は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を、 $R^7$  は水素原子, 低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、 $R^8$  は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

またはアゼチジノ基, ピロリジノ基, 3-ヒドロキシピロリジノ基, ピペリジノ基, モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

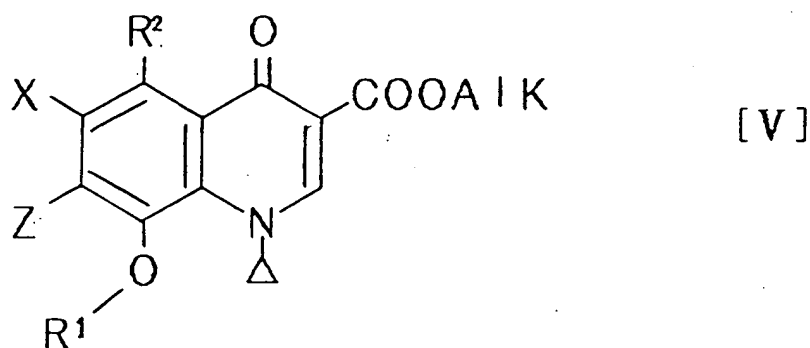
で表わされるアミン類とを縮合させることを特徴とする一般式 [ IV ]



(式中、R, R¹, R², XおよびZ¹ は前記と同じ。)

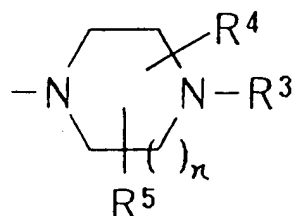
で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(4) 一般式 [V]



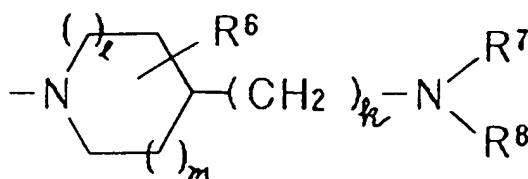
[式中、A | Kは低級アルキル基を、R¹は低級アルキル基を、R²は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子

を、Zはハロゲン原子または



(ここでnは1または2であり、R<sup>3</sup>は水素原子，低級アルキル基，アシル基，アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立して水素原子，低級アルキル基，置換低級アルキル基，シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、

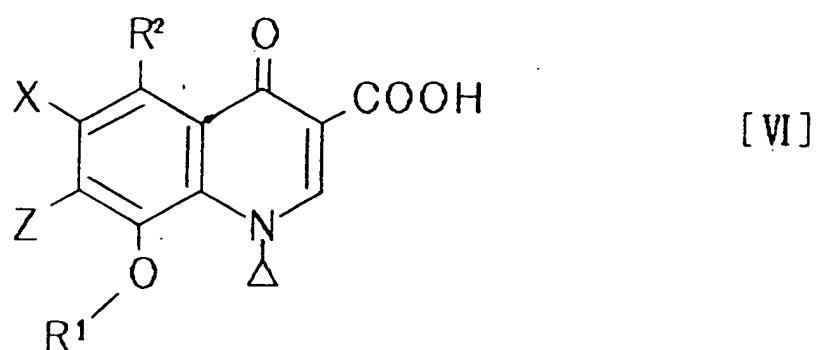


(ここでkは0，1または2、lは0，1または2、mは0または1であり、R<sup>6</sup>は水素原子，ハロゲン原子，低級アルキル基あるいは水酸基を、R<sup>7</sup>は水素原子，低級アルキル基あ

るいは置換低級アルキル基を、 $R^8$ は水素原子、  
低級アルキル基，アシル基，アルコキシカル  
ボニル基あるいはアラルキル基を示す。）

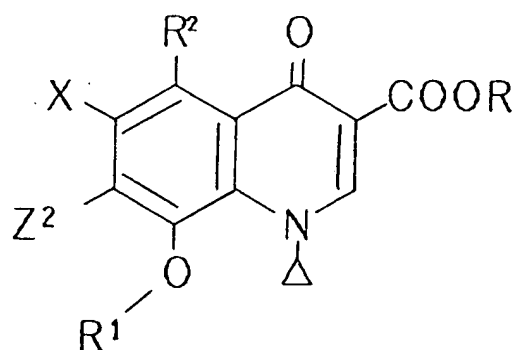
または、アゼチジノ基，ピロリジノ基，3-ヒド  
ロキシピロリジノ基，ピペリジノ基，モルホリ  
ノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされる化合物を加水分解することの特徴  
とする一般式 [VI]



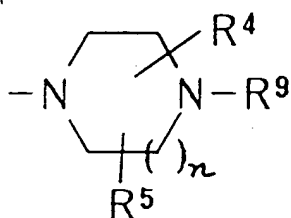
（式中、 $R^1$ ， $R^2$ ，XおよびZは前記と同じ。）  
で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸  
誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製  
造方法。

(5) 一般式 [VII]



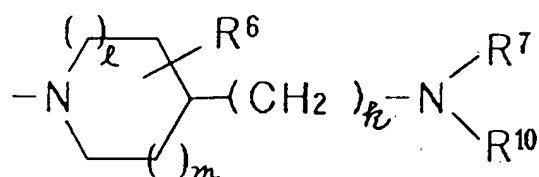
[VI]

[式中、Rは水素または低級アルキル基を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Z<sup>2</sup>は



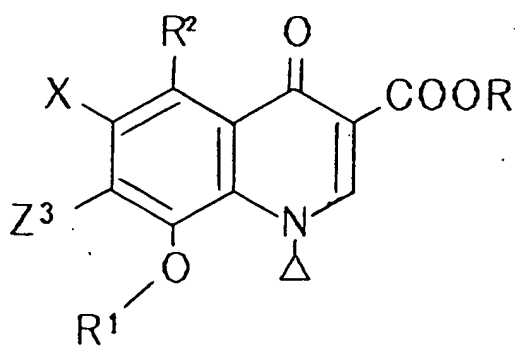
(ここでnは1または2であり、R<sup>6</sup>はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、



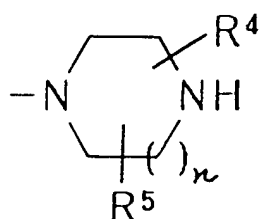
(ここで  $k$  は 0, 1 または 2、 $l$  は 0, 1 または 2、 $m$  は 0 または 1 であり、 $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、 $R^7$  は水素原子、低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、 $R^{10}$  はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

を示す。] で表わされる化合物を、脱アシル化ないし脱アラルキル化することの特徴とする、一般式 [VII]



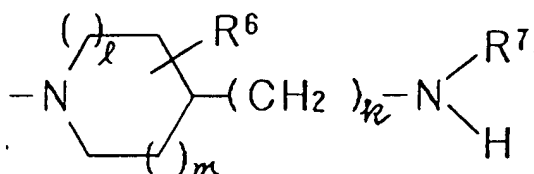
[VII]

[ 式中、 $Z^3$  は



( ここで  $n$  ,  $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同じ。 )

または

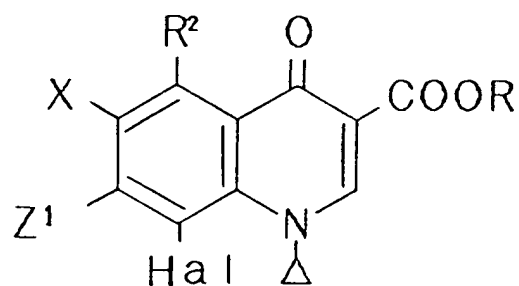


( ここで  $k$  ,  $\ell$  ,  $m$  ,  $R^6$  および  $R^7$  は前記と同じ。 )

を示し、 $R$  ,  $R^1$  ,  $R^2$  および  $X$  は前記と同じ。 ]

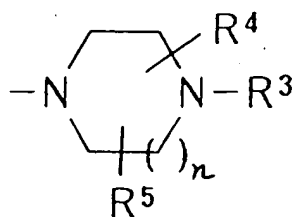
で表わされる 8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(6) 一般式 [ IX ]



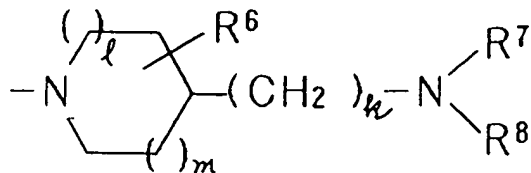
[IX]

[式中、 $R$ は水素または低級アルキル基を、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、 $X$ 及び $Hal$ は同一または異なるハロゲン原子を、 $Z^1$ は



(ここで $n$ は1または2であり、 $R^3$ は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 $R^4$ 及び $R^5$ は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、



(ここで  $k$  は 0, 1 または 2、 $l$  は 0, 1 または 2、 $m$  は 0 または 1 であり、 $R^0$  は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を、 $R^1$  は水素原子, 低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、 $R^2$  は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

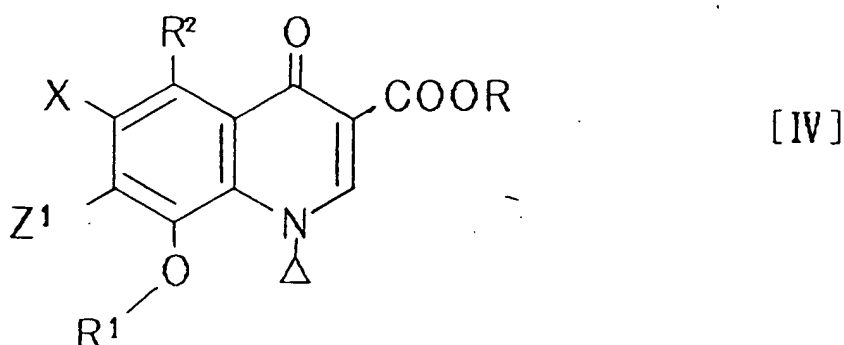
またはアゼチジノ基，ピロリジニル基，3-ヒドロキシピロリジノ基，ピペリジノ基，モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされる化合物を塩基触媒下、  
一般式 [ X ]



(式中、 $R^1$ は低級アルキル基を示す。)

で表わされるアルコールと縮合させることを特徴とする、一般式〔IV〕



(式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ および $Z^1$ は前記と同じ。)

で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(7) 塩基触媒がアルカリ金属アルコラートである  
特許請求の範囲第6項記載の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

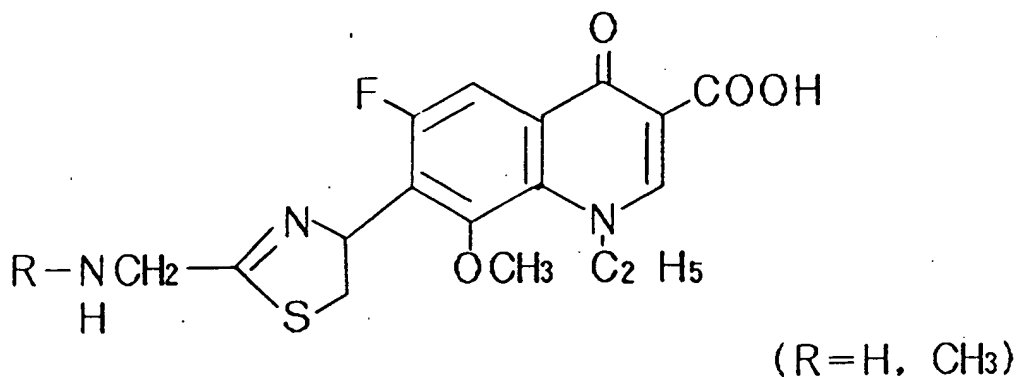
本発明は、抗菌剤として極めて優れた新規キノロンカルボン酸誘導体、その製造方法ならび

にその新規化合物を有効成分とする抗菌剤に関する。

〔従来の技術との比較〕

本発明化合物であるキノロンカルボン酸誘導体は、その1位にシクロプロピル基、8位にアルコキシ基を有することを特徴とする。

8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体に関して、特開昭60-214773号に記載される以下に示す8-メトキシ誘導体が公知である。



しかしながら、その抗菌活性は弱く、抗菌剤としての有利な特性は記載されていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

近年、本発明者らにより開発されたノルフロキサシンは、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し

強い活性を示し、グラム陽性菌に対しても有効な新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤として現在臨床で汎用されている。その後、類似の置換基を有するキノロンカルボン酸、例えばオフロキサシン、シプロフロキサシンが開発され、ノルフロキサシンのバイオアベイラビリティの改善あるいは抗菌力の強化に力が注がれている。

これら新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤はグラム陰性菌に対して他剤、例えば $\beta$ -ラクタム系抗菌剤あるいはアミノグリコシド等と比較しても極めて良好な抗菌力を有している。更に耐性化の比率が低いこともこれら薬剤の好ましい特徴である。

反面、グラム陽性菌に対する抗菌力はグラム陰性菌のそれに比べてかなり劣るため、グラム陽性菌の分離頻度の増加という現代臨床の場で抱えている問題点を遺憾ながら解決するには至っていない。

また、本発明者らの研究によれば、キノロンカルボン酸誘導体のいくつかには抗菌力は優れ

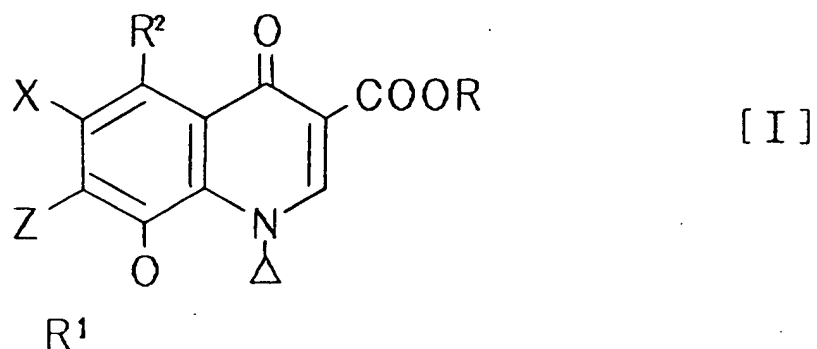
ているものの潜在する毒性のため医薬品としての使用が不可能なものがあり、その抗菌力以外に選択毒性に優れていることが抗菌剤としての重要な要素である。

〔問題点を解決するための手段および作用〕

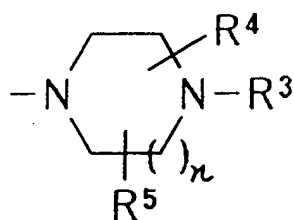
本発明者らは、これら諸問題を解決し、真に臨床上有利な薬剤開発を目的として、鋭意研究を重ねた結果、新規な本発明化合物が好気性グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌に対しても比類無き高活性を示すばかりか、従来キノロンカルボン酸系薬剤では、弱い活性しか示さなかった嫌気性菌やマイコプラズマ等に対しても強力な抗菌力を示す事が分った。

また、本発明化合物は、真核生物と原核生物との間の選択毒性に優れ、動物に経口的に投与した時に極めて良好な吸収性を示すのみならず、経口及び非経口的投与において広い安全域を示し、特に問題となる毒作用を示さない事から、人及び家畜類の医薬として、さらに魚介類及び植物の抗菌剤として非常に有用である。

本発明は一般式〔I〕

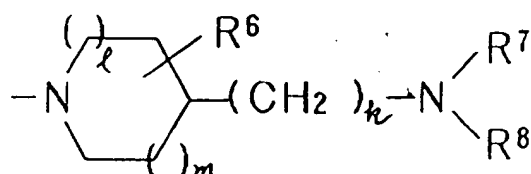


〔式中、Rは水素原子または低級アルキル基を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Zはハロゲン原子または



（ここでnは1または2であり、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル

あるいは、



ここでいう低級アルキル基とは炭素数1から5の直鎖状あるいは分岐状のアルキル基で、例

えばメチル基，エチル基，イソプロピル基，  
n-ブチル基，t-ブチル基，アミル基，イソ  
アミル基等である。

また、ハロゲン原子とはフッ素原子，塩素原  
子，臭素原子またはヨウ素原子であり、好まし  
くはフッ素原子，塩素原子，臭素原子である。

アシル基とは、炭素数 1 から 10 の脂肪族また  
は芳香族のアシル基であり、例えば、ホルミル  
基，アセチル基，ベンゾイル基等である。

アルコキシカルボニル基とは炭素数 1 から 10  
の脂肪族または芳香族のアルコキシカルボニル  
基であり、例えばエトキシカルボニル基，t-  
ブトキシカルボニル基，ベンジルオキシカルボ  
ニル基等である。

アラルキル基とは、炭素数 7 から 20 のアラル  
キル基であり、例えばベンジル基，ベンツヒド  
リル基，トリチル基等である。

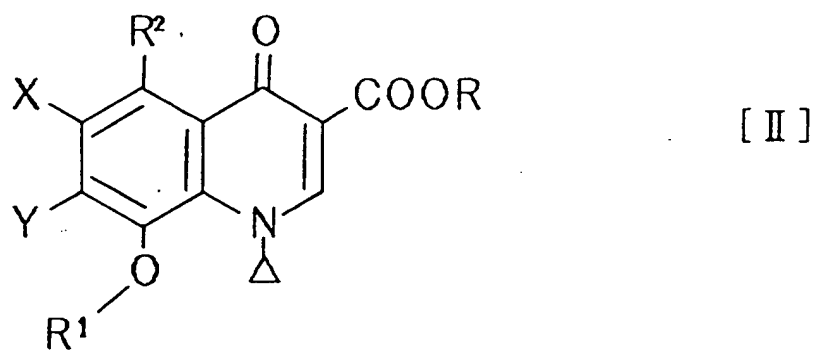
置換低級アルキル基とは、アミノ基，水酸基  
またはハロゲン原子で置換された既に定義した  
アルキル基であり、例えばアミノメチル基，ヒ

ドロキシメチル基，アミノエチル基，ヒドロキシエチル基，フルオロエチル基等である。

シクロアルキル基とは、炭素数3から7の環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基，シクロブチル基，シクロペンチル基，シクロヘキシル基等である。

次で本発明化合物の製造方法について説明する。

一般式〔Ⅱ〕



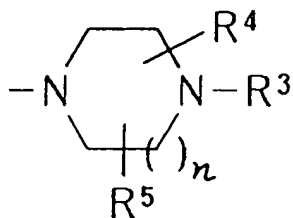
（式中、Yはハロゲン原子を示し、R，R¹，R²およびXは前記と同じ）

で表わされる化合物を

一般式〔Ⅲ〕

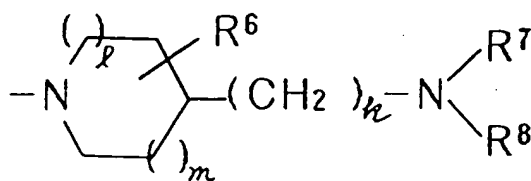


[ 式中、 $Z^1$  は



(ここで  $n$  は 1 または 2 であり、 $R^3$  は水素原子，低級アルキル基，アシル基，アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 $R^4$  及び  $R^5$  は各々独立して、水素原子，低級アルキル基，置換低級アルキル基，シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、

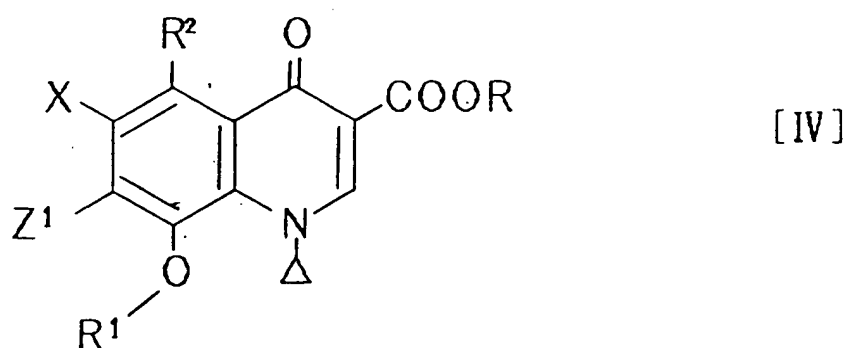


(ここで  $k$  は 0，1 または 2， $l$  は 0，1 または 2， $m$  は 0 または 1 であり、 $R^6$  は水素原子，ハロゲン原子，低級アルキル基あるいは水酸基を、 $R^7$  は水素原子，低級アルキル基あ

るいは置換低級アルキル基を、 $R^8$ は水素原子，  
低級アルキル基，アシル基，アルコキシカル  
ボニル基あるいはアラルキル基を示す。）

またはアゼチジノ基，ピロリジノ基，3-ヒドロ  
キシピロリジノ基，ピペリジノ基，モルホリノ  
基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされる環状アミン類とを縮合させること  
によって、一般式〔IV〕



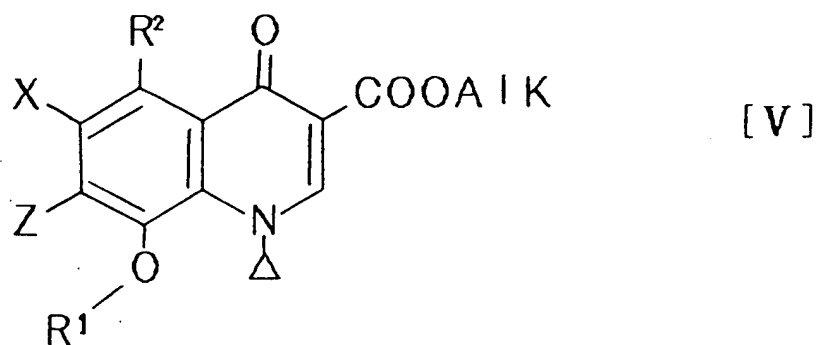
（式中、 $R$ ， $R^1$ ， $R^2$ ， $X$ および $Z^1$ は前記と同  
じ）で表わされる化合物が製造される。

式〔II〕で表わされる化合物と式〔III〕で表  
わされる化合物の反応は無溶媒下あるいは水，  
アルコール類，アセトニトリル，ジメチルホル  
ムアミド（DMF），ジメチルスルホキシド

(DMSO), ヘキサメチルホスホリックアミド (HMPA), ピリジン, ピコリン等の極性溶媒の存在下で行なうことができる。反応温度は室温～200℃、好ましくは室温～160℃の範囲で適宜選択される。更に詳しくは式〔Ⅱ〕で表わされる化合物と1～5倍モルの式〔Ⅲ〕で表わされる化合物を2～10倍容の前記溶媒中で、室温～120℃に1～50時間反応させるのが好適である。

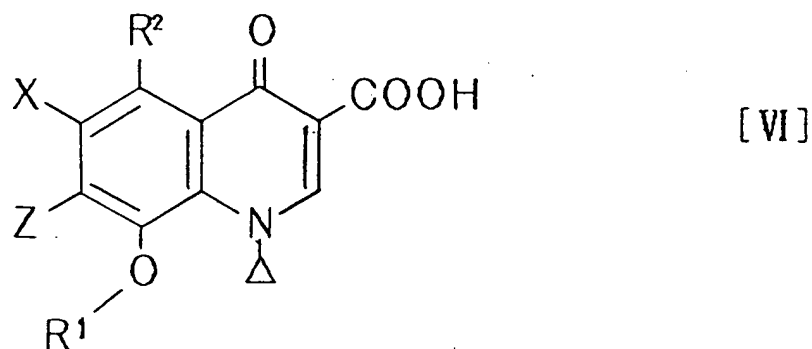
この際、トリエチルアミン, ジアザビシクロ塩基類や炭酸カリのような脱酸剤の使用も好ましい。

また、一般式〔Ⅰ〕で表わされる化合物のうちRが低級アルキルである化合物すなわち一般式〔Ⅴ〕



(式中、A、Kは低級アルキル基を示し、 $R^1$ ,  $R^2$ , XおよびZは前記と同じ。)

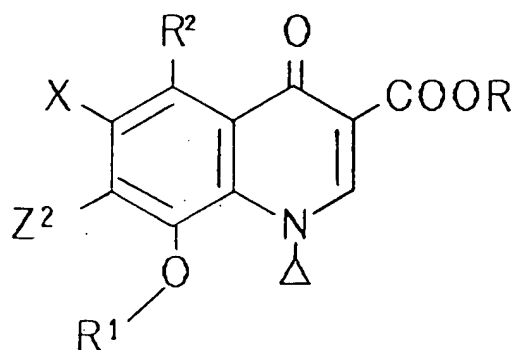
で表わされる化合物の場合は、常法に従って加水分解することにより、一般式〔VI〕



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ , XおよびZは前記と同じ。)  
で表わされるキノロンカルボン酸誘導体に変換される。

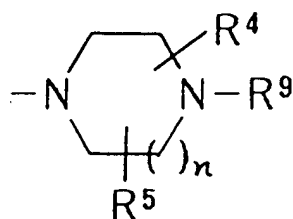
かかる加水分解は苛性ソーダや苛性カリの如きアルカリ，塩酸や硫酸の如き酸によって、水、アルコール類あるいはそれらの混液中で室温～溶媒の沸点で容易に実施することができる。

次いで、一般式〔I〕で表わされる化合物のうち、一般式〔VII〕



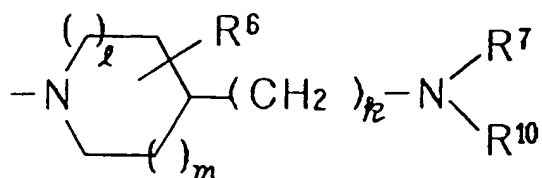
[VI]

[式中、 $Z^2$  は



(ここで $R^8$ はアシル基，アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示し、 $n$ ， $R^4$ および $R^6$ は前記と同じ。)

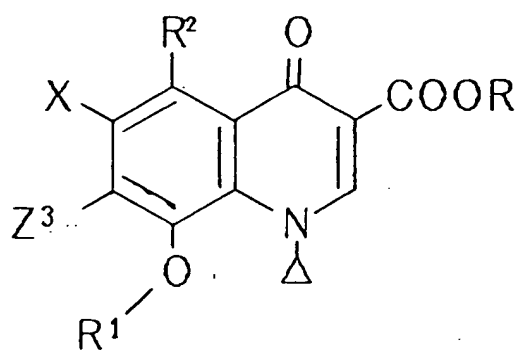
あるいは、



(ここで $R^{10}$ はアシル基，アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示し、 $k$ ， $l$ ，

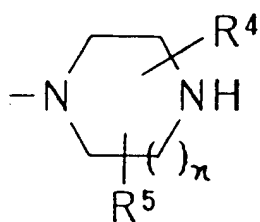
m, R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同じ。)

を示し、R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>およびXは前記と同じ]で  
表わされる化合物を、脱アシル化ないし脱アラ  
ルキル化することにより、  
一般式 [VII]

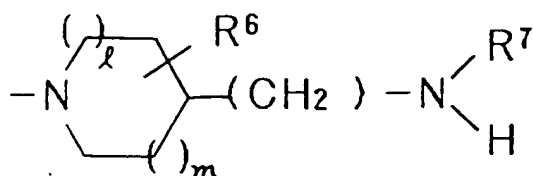


[VII]

[式中、Z<sup>3</sup>は



または、

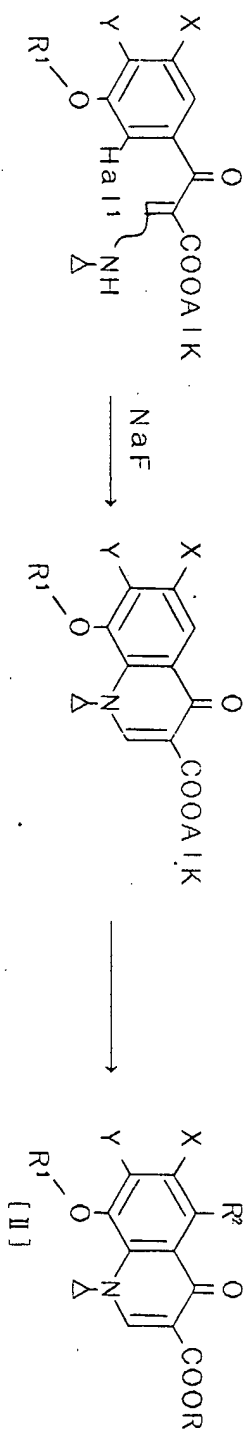
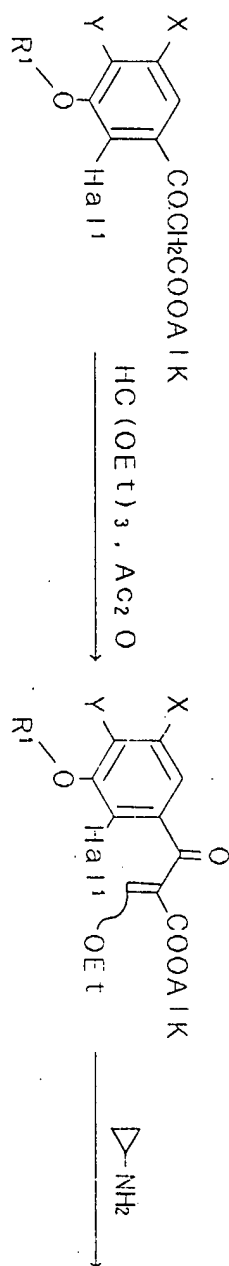
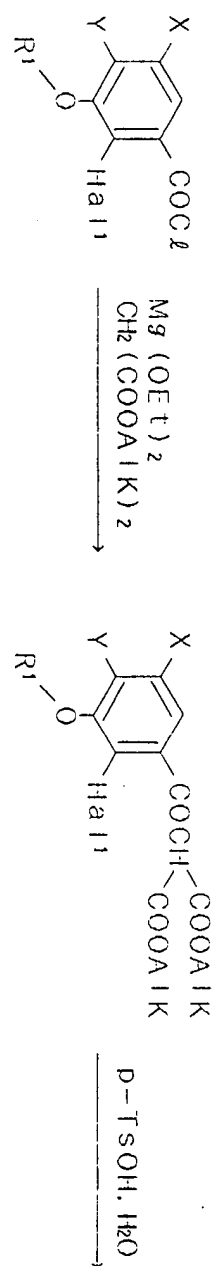


(ここで、 $k$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ および $R^7$ は前記と同じ。)

を示し、 $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ および $X$ は前記と同じ。]  
で表わされる化合物に変換できる。

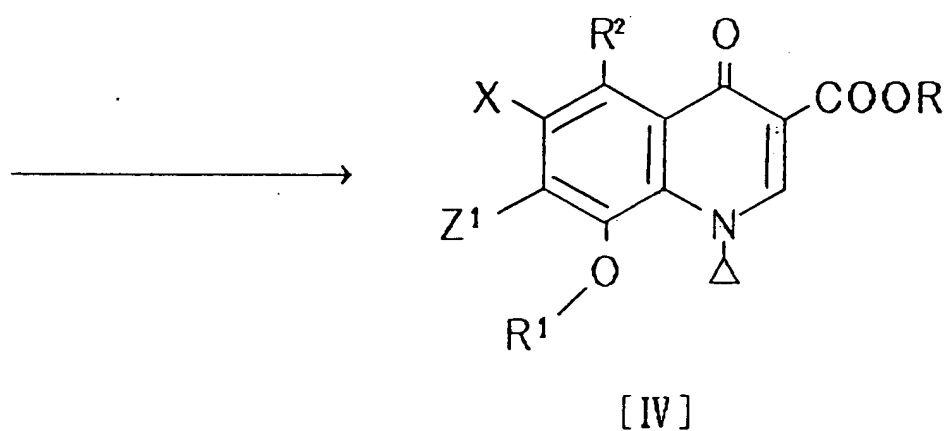
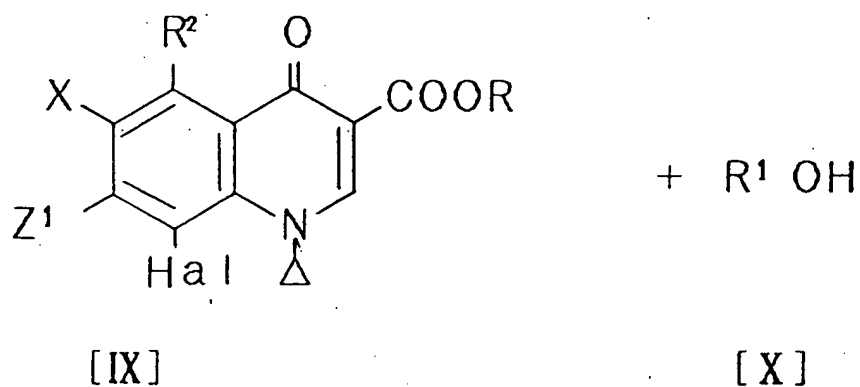
かかる反応は、酸またはアルカリ触媒加水分解、接触還元等通常良く知られた方法により容易に実施できる。

本発明化合物を製造するための一般式〔Ⅱ〕で表わされる合成中間体もまた新規化合物であり、例えば以下の経路から製造することができる。



(式中、Ha11 はハロゲン原子を示し、A1K, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, XおよびYは前記と同じ。)

一般式〔Ⅳ〕で表わされる本発明化合物はまた、以下に示す様に、一般式〔Ⅸ〕で表わされる化合物に一般式〔Ⅹ〕で表わされるアルコールを作用させて製造することもできる。



（式中、Hal はハロゲン原子を示し、R, R¹,

$R^2$ ,  $X$  および  $Z^1$  は前記と同じ)

かかる反応は、無溶媒下またはアルコール類、アセトニトリル、DMSO、DMF、HMPA、ジオキサン、ベンゼン等の溶媒中、脱酸剤存在下で実施され、無水条件下で行なうことが副反応を抑えるために望まれる。脱酸剤としては、フッ化アルカリ、アルカリ金属アルコラート、水素化アルカリ等を使用することができるが、一般式  $R^1OH$  で表わされるアルコールを溶媒として用い、これにナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属を作用させ、そのまま反応に供することが好適である。

更に詳しくは、式 [IX] で表わされる化合物と少なくとも当モル以上の前記脱酸剤及び一般式  $R^1OH$  で表わされるアルコールとを 1~50 倍容の前記溶媒中で室温~200℃で 1~200 時間反応させるのが好適であり、低沸点の溶媒を用いる場合は、封管中高温で反応させる方が有利である。

次に式 [I] で表わされる化合物は、所望な

らば、常法に従ってその塩に変換する事ができる。塩としては例えば塩酸，硫酸，リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸，乳酸，蔞酸，酢酸等の有機酸との塩、あるいはナトリウム，カリウム，マグネシウム，カルシウム，アルミニウム，セリウム，クロム，コバルト，銅，鉄，亜鉛，白金，銀等の塩が挙げられる。

更に本発明化合物が人または動植物へ投与される時は、従来、薬学的に良く知られた形態および経路が適用される。例えば散剤，錠剤，カプセル剤，軟膏，注射剤，シロップ剤，水剤，点眼剤，座薬等により経口または非経口的に使用される。

#### 〔実施例〕

次に本発明化合物およびその製造方法を、実施例をもって詳細に説明する。

#### 実施例 1

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ  
-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)  
-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、無水ピペラジン180 mg及び無水ジメチルスルホキシド (DMSO) 3 mlの混合物を70~80℃の油浴上で2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に冷水を加えて沈澱物を汙取し、これを塩化メチレン-メタノール (1:1) 混液から再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物40mgを得た。

融点187 °C (分解)

元素分析値 (%) : C<sub>18</sub> H<sub>20</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O

計算値 : C ; 54.40 , H ; 6.09, N ; 10.57

実測値 : C ; 53.96 , H ; 5.99, N ; 10.34

## 実施例 2

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、N-メチルピペラジン140 mg

及び無水DMSO 3 mlの混合物を70～95℃の油浴上で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離後、メタノールから再結晶して無色針状晶の目的物50mgを得た。

融点221 ～222 ℃（分解）

元素分析値（％）：C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub>

計算値：C；60.79，H；5.91，N；11.19

実測値：C；60.82，H；5.90，N；11.24

### 実施例 3

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、2-メチルピペラジン140 mg及び無水DMSO 3 mlの混合物を70～95℃の油浴上で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離後、メタノールから再結晶して白色粉末状結晶の目的物50mgを得た。

融点162℃～

元素分析値（％）：C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> · ½H<sub>2</sub>O

計算値：C；59.37，H；6.03，N；10.93

実測値：C；59.95，H；6.01，N；10.81

#### 実施例4

7-（3-アミノ-1-ピロリジニル）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2gの無水アセトニトリル20ml懸濁液に3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン1.86g及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン（DBU）1.02gを加え3時間還流した。反応液を濃縮し残渣にクロロホルム50ml

を加えて溶かし10%クエン酸水溶液20mlで洗浄した。有機層を更に飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し、残渣に熱メタノール20mlを加え、冷後析出晶を汙取して黄白色プリズム晶の7-(3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2.25gを得た。

融点224 ~ 226 °C (分解)

元素分析値:  $C_{23}H_{28}FN_3O_6 \cdot 1/4 H_2O$

計算値: C; 59.28, H; 6.22, N; 9.02

実測値: C; 59.18, H; 6.08, N; 8.82

次いで、この結晶2.23gにメタノール16mlを加え懸濁状とし、これに濃塩酸16mlをゆっくり滴下した。反応液を室温で3時間攪拌後、氷冷して濃アンモニア水で中和し、析出晶を汉取して十分に水洗した。これを更にメタノール及びエーテルで順次洗浄して白色粉末の目的物1.52gを得た。

融点217 ~ 218 °C

元素分析値：C<sub>18</sub> H<sub>20</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O

計算値：C；58.37，H；5.71，N；11.35

実測値：C；58.68，H；6.10，N；11.14

#### 実施例 5

7-(シス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、シス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン150 mg、DBU 110 mg 及び無水アセトニトリル 3 ml の混合物を5時間還流した。冷後、析出物を濾取し、次いでこれを濃塩酸-メタノール(1:1)混液6 ml に加えて1.5時間室温で撹拌した。反応液を濃アンモニア水で中和して氷室中に放置し、析出晶を濾取してこれを冷水で洗浄して無色プリズム晶の目的物90mgを得た。

融点185 ~ 188 °C (分解)

元素分析値 (%) :  $C_{19}H_{22}F N_3 O_4 \cdot \frac{3}{2} H_2O$

計算値 : C : 56.71 , H : 6.26, N : 10.44

実測値 : C : 56.53 , H : 6.17, N : 10.37

#### 実施例 6

7-(トランス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 0.40 g、トランス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン 0.41 g、DBU 0.21 g 及び無水アセトニトリル 5 ml の混合物を 2.5 時間還流後、反応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム 40 ml を加え、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水 各々 20 ml で順次洗浄して芒硝乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をエタノールより結晶化して 7-(トランス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を得た。次いで、この結晶をメタノール5 mlに懸濁し、濃塩酸5 mlを滴下し、室温にて1.5時間攪拌後、濃アンモニア水で中和して析出晶を濾取し充分水洗して無色粉末晶の目的物0.29 gを得た。

融点214 ~ 215 °C

元素分析値 (%) : C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub>

計算値 : C ; 60.07 , H ; 5.97, N ; 11.06

実測値 : C ; 60.41 , H ; 5.80, N ; 11.05

#### 参考例 1

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸の合成

1,2,3,4-テトラフルオロベンゼン50 gをバードンらの方法 [テトラヘドロン22 2541(1966)] に準じてブロム化及びメトキシ化を行ない無色油状の1-ブロモ-3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゼンを22.21 g得た。

得られた油状物22 gの無水N-メチル-2-ピ

ロリドン37ml溶液を耐圧管に仕込みシアン化第一銅10gを加え140～150℃で4.5時間加熱した。冷後反応液に塩化第二鉄・6水和物44g及び濃塩酸11mlの水溶液60mlを加え、50～60℃に加温し20分間攪拌した。反応液をエーテルで抽出し、有機層は希塩酸水溶液で洗浄後水洗し、さらに飽和食塩水で洗浄した。芒硝乾燥後濃縮し、残渣を減圧蒸留して無色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾニトリルを14.25g得た。沸点94℃/8 mmHg

得られた油状物14.2gに濃硫酸8.5 ml及び水40mlを加え110℃で1時間攪拌した。冷後反応液を氷水50ml中に注ぎ析出晶を汙取して水洗し、得られた結晶を塩化メチレン-*n*-ヘキサン混液から再結晶して白色針状晶の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンツアミドを11.59 g得た。融点130～133℃

次いで、この結晶に18規定硫酸150 mlを加え3.5時間100℃に加熱した。冷後水400 mlを加え析出晶を汉取し、得られた結晶を*n*-ヘキサ

ンより再結晶して無色針状晶の目的物を9.61 g  
得た。

融点98～101 °C

元素分析値：C<sub>8</sub> H<sub>5</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub>

計算値：C；46.62，H；2.45

分析値：C；46.68，H；2.48

#### 参考例 2

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒ  
ドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカル  
ボン酸の合成

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸  
9.4 g に塩化チオニル50 ml を加え3時間還流し  
た。塩化チオニルを留去後残渣を減圧蒸留して  
黄色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベ  
ンゾイルクロライド8.86 g を得た。沸点108 ～  
112 °C / 20 mm Hg

マグネシウムエトキサイド5.9 g にマロン酸  
ジエチル7 g の無水トルエン35 ml 溶液を滴下し  
50～60°C で2時間加温した。次に-10°C に冷却  
後先の酸クロライド8.86 g の無水トルエン10 ml

溶液を15分間で滴下した。 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌後濃硫酸8 mlを含む氷水30 mlを加えトルエン層を分取した。有機層は飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し、かっ色油状のジエチル-3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルマロネート13.64 gを得た。

得られた油状物13.55 gに水20 ml及びp-トルエンスルホン酸14 mgを加え9時間還流した。冷後反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を7%炭酸水素ナトリウムで洗い、次いで飽和食塩水で洗った。有機層を無水芒硝で乾燥後濃縮し黄色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルを10.29 g得た。

得られた酢酸エチル体9.79 gに無水酢酸9.6 g及びオルトギ酸エチル8.4 gを加え、3時間還流した。更に無水酢酸3.2 g及びオルトギ酸エチル8.8 gを追加し8時間還流した。反応液を濃縮し茶かっ色油状の2-(3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリル酸エチルを9.73 g得た。

得られた油状物 9.73 g をエタノール 20 ml に溶かし氷冷下シクロプロピルアミン 2.0 g を滴下した。室温で 2 時間攪拌後濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマト〔溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1〕で精製をおこない黄白色結晶の 2-(3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチルを 7.52 g 得た。

融点 56~58°C

元素分析値：C<sub>16</sub> H<sub>16</sub> F<sub>3</sub> N O<sub>4</sub>

計算値：C；55.98，H；4.70，N；4.08

分析値：C；56.07，H；4.66，N；4.07

得られた結晶 6.68 g を無水ジメチルホルムアミド 26 ml に溶かし、フッ化ナトリウム 1.31 g を加え 5 時間還流した。冷後反応液を氷水 100 ml 中に注ぎ、析出晶を濾取して水洗し、これを酢酸エチルから再結晶して無色針状晶の 1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルを 4.53 g 得た。

融点 178 ~ 180 °C

元素分析値 :  $C_{16} H_{15} F_2 NO_4$

計算値 : C ; 59.44 , H ; 4.68, N ; 4.33

分析値 : C ; 59.34 , H ; 4.59, N ; 4.33

次いで、この結晶 4.5 g に酢酸 30 ml、濃硫酸 4 ml 及び水 22 ml の混液を加え 1 時間還流した。冷後氷水 100 ml を加えて析出晶を汙取し、水洗後乾燥して無色粉末の目的物を 4 g 得た。

融点 185 ~ 186 °C

元素分析値 :  $C_{14} H_{11} F_2 NO_4$

計算値 : C ; 56.95 , H ; 3.76, N ; 4.74

分析値 : C ; 56.68 , H ; 3.70, N ; 4.74

#### 実施例 7

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 200 mg、3-アミノメチルピロリジン 80

mg、DBU 110 mg、無水アセトニトリル 3 ml の混合物を 2.5 時間還流した。放冷後、析出物を濾取し、塩化メチレン-メタノール (1 : 1) 混液から再結晶して白色粉末状結晶の目的物 90 mg を得た。

融点 198 ~ 200 °C

元素分析値 : C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub>

計算値 : C ; 60.79 , H ; 5.91, N ; 11.19

実測値 : C ; 60.39 , H ; 5.87, N ; 11.07

#### 実施例 8

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 200 mg、3-メチルアミノメチルピロリジン 90 mg、DBU 110 mg、無水アセトニトリル 3 ml の混合物を 75 分間還流した。放冷後、析出物を濾取し、塩化メチレン-メタノール (1 :

1) 混液から再結晶して白色粉末状結晶の目的物 130 mg を得た。

融点 226.5 ~ 230 °C

元素分析値 :  $C_{20}H_{24}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

計算値 : C ; 60.29 , H ; 6.32, N ; 10.54

実測値 : C ; 60.49 , H ; 6.08, N ; 10.48

#### 実施例 9

1-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 200 mg、3-エチルアミノメチルピロリジン 100 mg、DBU 110 mg、無水アセトニトリル 3 ml の混合物を 6 時間還流した。放冷後、析出物を濾取し、メタノールから再結晶して無色プリズム晶の目的物 120 mg を得た。

融点 217 ~ 219 °C

元素分析値 :  $C_{21}H_{26}FN_3O_4 \cdot 2/3 H_2O$

計算値：C；60.71，H；6.63，N；10.11

実測値：C；60.59，H；6.43，N；10.03

### 参考例 3

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 490 mg を濃硫酸 5 ml に溶解させ、内温を 5℃ 以下に保って攪拌しつつ、硝酸カリウム 235 mg を少量ずつ加えた。45 分後に反応液を氷水 25 ml に注ぎ析出物を濾取し、十分に冷水で洗った。これを塩化メチレン-メタノール（1：1）混液から再結晶して黄色プリズム晶の目的物 392 mg を得た。

融点 215.5 ~ 221℃（分解）

元素分析値：C<sub>14</sub> H<sub>10</sub> F<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>6</sub>

計算値：C；49.42，H；2.96，N；8.23

実測値：C；49.37，H；2.94，N；8.12

### 参考例 4

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 322 mg をエタノール-DMF (4:1) 混液 250 ml に溶解させ、10% パラジウム-炭素 25 mg を加えて室温で 6 時間水素添加した。触媒を濾去しクロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (10:10:3) 混液で充分に洗浄し、先の濾液と合わせて濃縮した。得られた残渣はクロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (20:6:1) 混液から再結晶して黄色プリズム晶の目的物 183 mg を得た。

融点 291 ~ 291.5 °C (分解)

元素分析値: C<sub>14</sub> H<sub>12</sub> F<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub>

計算値: C: 54.20, H: 3.90, N: 9.03

実測値: C: 54.46, H: 3.89, N: 8.97

実施例 10

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-

1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-  
ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオ  
ロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-  
キノリンカルボン酸72mg、無水ピペラジン60mg  
及び無水DMSO 3 mlの混合物を2時間、内温  
70~80℃で撹拌した。反応液を減圧濃縮後、含  
水エタノールに溶解させ濃塩酸を滴下させpH  
を1以下として冷蔵庫に放置した。析出晶をろ  
取し含水エタノール、次いでエタノールで洗浄  
して黄色鱗片状結晶の目的物33mgを得た。

融点271 ~ 273 °C (分解)

元素分析値: C<sub>18</sub> H<sub>21</sub> F<sub>2</sub> N<sub>4</sub> O<sub>4</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O

計算値: C; 50.18, H; 5.61, N; 13.00

実測値: C; 50.28, H; 5.48, N; 12.97

実施例11

5-アミノ-7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-  
1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ  
-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン  
酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸90mg、3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン115 mg、DBU 50mg及び無水アセトニトリル4 mlの混合物を20時間還流した。冷後、析出品を濾取し、これを濃塩酸-メタノール(1:1)混液2 mlに加えて室温で10分間攪拌し、次いで濃アンモニア水で中和して析出物を濾取した。この析出物を冷水にとかし、濃塩酸でpHを1以下にして冷蔵庫に放置した。析出品を濾取し、冷希塩酸水溶液で洗浄して黄色針状晶の目的物35mgを得た。

融点254 ~ 257 °C (分解)

元素分析値 (%) : C<sub>18</sub> H<sub>21</sub> F N<sub>4</sub> O<sub>4</sub>

· 2 HCl

計算値 : C ; 48.12 , H ; 5.16, N ; 12.47

実測値 : C ; 48.16 , H ; 5.53, N ; 12.52

実施例12

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)

### — 3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル—6,8-ジフルオロ—1,4-ジヒドロ—4-オキソ—7-(1-ピペラジニル)—3-キノリンカルボン酸 0.5 g を、金属ナトリウム 0.2 g を無水メタノール 9 ml に溶かした液に加え、140～150℃で72.5時間反応させた。冷後、溶媒を留去し、残渣に水 4 ml を加えて酢酸で pH を 7 に調整し、不溶物を濾去して氷室中に放置した。析出晶を濾取し、塩化メチレン—メタノール (2 : 1) 6 ml から再結晶して無色プリズム晶の目的物 0.12 g を得た。

融点 185 ～ 187.5℃ (分解)

元素分析値 (%):  $C_{18}H_{20}F_2N_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

計算値: C; 58.37    H; 5.71    N; 11.35

実測値: C; 57.98    H; 5.52    N; 11.28

### 実施例 13

1-シクロプロピル—6-フルオロ—1,4-ジヒドロ—8-メトキシ—7-(4-メチル—1-ピペラジニル)—4-オキソ—3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル—6-フルオロ—1,4-ジヒド

ロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸60mgを、ギ酸ナトリウム22mg、87%ギ酸 0.3ml及び37%ホルマリン25μlの混合物中 100~120℃で2時間撹拌した。冷後、反応液に水1mlを加え濃縮し、残渣に水 0.5mlを加え1N-NaOH水溶液でpHを7に調整して氷室中に放置した。析出晶を濾取し、水洗して無色針状晶の目的物33mgを得た。融点 229~232℃(分解)

元素分析値(%) : C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub>

計算値 : C ; 60.79    H ; 5.91    N ; 11.19

実測値 : C ; 60.80    H ; 5.90    N ; 11.15

#### 実施例14

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸1.12gを金属ナトリウム0.4gと無水メタノール20mlから製造

したメチラート溶液に加え、封管して140 ~ 150 °Cで70.5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に少量の水を加えて溶解し酢酸でpHを7に調整して濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離精製し、メタノールから再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物0.33gを得た。



融点162 °C~

元素分析値（%）：C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub>  
 ・ 1/2 H<sub>2</sub>O

計算値：C；59.37 H；6.03 N；10.93

実測値：C；59.48 H；5.70 N；11.07

H-NMR（ $\delta$  in CDCl<sub>3</sub>）

8.79（1H，S，2位）、7.85（1H，d；  
 $J = 12.3 \text{ Hz}$ ，5位）、4.1 ~ 3.9（1H，m，  
）、3.77（3H，S，OCH<sub>3</sub>）、3.5 ~  
 2.9（7H，m，ピペラジン）、1.3 ~ 1.0  
 （7H，m，, CH<sub>3</sub>）

実施例15

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.47 gを、金属ナトリウム0.2 gと無水メタノール10 mlから製造したメチラート溶液に加え、封管して140～150℃で49時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル25 g、展開溶媒；クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離精製し、塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物6 mgを得た。

融点207.5～212℃

元素分析値(%)  $C_{18}H_{20}F_2N_3O_4 \cdot H_2O$


計算値：C：56.99 H：5.82 N：11.13

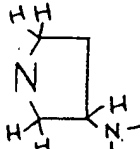
実測値：C：57.19 H：5.38 N：10.86

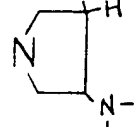
質量分析(m/e)：361(M<sup>+</sup>)，


362(M<sup>+</sup> + 1)

<sup>1</sup>H-NMR (δ in D<sub>2</sub>O, NaOD)

8.48 (1H, s, 2位)、7.62 (1H, d, J = 14.5 Hz, 5位)、4.1 ~ 3.9 (1H, m, )、3.55 (3H, s, OCH<sub>3</sub>)、

3.8 ~ 3.2 (5H, m, )、

2.3 ~ 1.6 (2H, m, )、

1.2 ~ 0.9 (4H, m, )」

#### 実施例16

7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-  
1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ  
-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン  
酸の合成

7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-  
1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジ  
ヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 80mg

をナトリウムメチラート・メタノール溶液（金属ナトリウム50mg，無水メタノール3ml）に加え封管して140～150℃の油浴中で86時間反応させた。

冷後、溶媒を留去して少量の水を加えて次いで酢酸でpHを7とした。再び溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離後、メタノールから再結晶して微黄色プリズム晶の目的物9mgを得た。

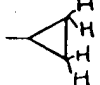
融点：191.5～193.5℃

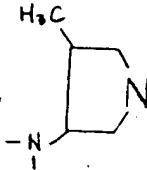
元素分析値（%）：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
・7/5 H<sub>2</sub>O

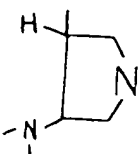
計算値：C；56.96，H；6.24，N；10.49

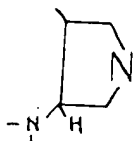
実測値：C；57.10，H；5.98，N；10.42

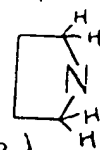
H-NMR（ $\delta$  in D<sub>2</sub>O，NaOD）

0.7～1.3（4H，m，），


1.09（3H，d，J=6.59Hz，），  
— 56 —

1.7 ~ 2.1 (1 H, m, ) ,

2.9 ~ 3.2 (1 H, q, ) ,

3.2 ~ 3.8 (4 H, m, ) ,

3.51 (3 H, s, -OClb) ,

3.9 ~ 4.1 (1 H, m, ) ,

7.57 (1 H, d,  $J = 14.5 \text{ Hz}$ , 5位H) ,

8.47 (1 H, s, 2位H)

#### 実施例 17

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 0.5 g をナトリウムメチラート・メタノール溶液 (金属ナトリウム 0.2 g、無水メタノール 9 ml) に加えて、140 ~ 150 °C の油浴中 86 時間反応させた。

放冷後、溶媒を留去して少量の水を加え酢酸で  
pHを7とした。再び溶媒を留去して、残渣を  
シリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：ク  
ロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（20：  
6：1）〕で分離して、次いでメタノールから  
再結晶して無色鱗片状結晶の目的物40mgを得た。  
融点225 ~ 228.5 °C（分解）

元素分析値：C<sub>19</sub> H<sub>22</sub> F N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> · 2/3 H<sub>2</sub>O

計算値：C；58.91，H；6.07，N；10.85

実測値：C；58.73，H；5.92，N；10.88

#### 実施例18

1-シクロプロピル-8-エトキシ-6-フルオロ-  
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-  
-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジ  
ヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-  
キノリンカルボン酸0.8 gを、ナトリウムエト  
キシド・エタノール溶液（ナトリウム・エトキ  
シド0.75 g、無水エタノール30ml）に加え封管  
して、外温140 ~ 150 °Cの油浴中52時間攪拌し

した。反応液は減圧濃縮し、水60mlを加え酢酸でpHを7に調整した。次いでクロロホルムで抽出し、クロロホルム層は飽和食塩水洗して無水芒硝で乾燥した。クロロホルムを留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル20g、展開溶媒；クロロホルム－メタノール＝2：1→クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水＝20：6：1→10：10：1）で分離した後、エタノールから再結晶して淡褐色プリズム晶の目的物75mgを得た。

融点119～122℃

元素分析値：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>・1/2H<sub>2</sub>O

計算値：C；59.37，H；6.03，N；10.93

実測値：C；59.60，H；6.04，N；10.85

#### 試験例1 抗菌スペクトル

抗菌試験は日本化学療法学会指定の方法に準じて実施した。その結果を表1に示す。

表 1 - 1 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 <sup>6</sup> 菌数/ml)		グラム	最少発育阻止濃度 (μg/ml)		
			実施例 1	実施例 2	実施例 3
枯草菌	Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025	0.025	0.025
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 209P	+	0.10	0.10	0.10
"	S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.10	0.10	0.10
"	S. aureus Smith	+	0.10	0.10	0.10
表皮ブドウ球菌	S. epidermidis IID 866	+	0.10	0.10	0.10
化膿連鎖球菌	Streptococcus pyogenes (S-8)	+	—	—	—
"	S. pyogenes IID 692	+	—	—	—
肺炎球菌	S. pneumoniae IID 552	+	—	—	—
大便連鎖球菌	E. faecalis IID 682	+	—	—	—
大腸菌	Escherichia coli NIHJ JC-2	—	≤0.0063	0.0125	≤0.0063
"	E. coli ATCC 10536	—	0.025	0.025	0.0125
"	E. coli ML 4707	—	0.025	0.025	0.0125
変形菌	Proteus vulgaris IFO 3167	—	0.0125	0.025	0.025
"	P. mirabilis IID 994	—	0.025	0.05	0.025
"	Morganella morganii IID 602	—	0.05	0.10	0.10
肺炎桿菌	Klebsiella pneumoniae KY(GN) 6445	—	0.025	0.05	0.025
"	K. pneumoniae 1-220 S	—	0.05	0.10	0.05
エンテロバクター	Enterobacter cloacae IID 977	—	0.05	0.10	0.05
シトロバクター	Citrobacter freundii IID 976	—	0.025	0.05	0.025
セラチア	Serratia marcescens IID 618	—	0.05	0.10	0.10
赤痢菌	Shigella sonnei IID 969	—	0.0125	0.025	0.0125
サルモネラ	Salmonella enteritidis IID 604	—	0.05	0.10	0.05
緑膿菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	—	0.10	0.39	0.20
"	P. aeruginosa IFO 12689	—	0.78	1.56	1.56
"	P. aeruginosa IID1210	—	0.39	1.56	1.56
セバシア菌	P. cepacia GIFU 518	—	0.78	1.56	1.56
マルトフィリア菌	P. maltophilia GIFU 2491	—	0.39	0.20	0.20
エルシニア	Versinia enterocolitica IID 981	—	0.05	0.10	0.05
アシネトバクター	Acinetobacter anitratus IID 876	—	0.10	0.10	0.10
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 0114002	—	0.20	0.39	0.39
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GM 7000	—	0.78	0.39	0.39
"	B. fragilis 0558	—	0.39	0.20	0.39
"	B. fragilis 25285	—	0.39	0.39	0.39
"	B. distasonis 8503	—	1.56	0.39	0.78
"	B. thetaiotaomicron (0661)	—	1.56	1.56	0.78
"	B. vulgatus KYA 29327	—	0.78	0.39	0.78
フソバクテリウム	Fusobacterium mortiferum 4249	—	0.39	0.78	0.78
"	F. necrophorum S-45	—	0.39	0.78	0.39
"	F. varium KYA 8501	—	3.13	6.25	6.25
ユーバクテリウム	Eubacterium lentum GAI 5242	+	0.20	0.20	0.20
プロピオニバクテリウム	Propionibacterium acnes 11828	+	3.13	6.25	6.25
ペプトコッカス	Peptococcus magnus KY 017	+	0.20	0.20	0.20
クロストリジウム	Clostridium difficile I-E	+	3.13	1.56	3.13
"	C. perfringens KYA 13123	+	0.39	0.39	0.39
"	C. ramosum	+	3.13	3.13	3.13
ペプトストレプトコッカス	Peptostreptococcus anaerobius KYA 27337	+	0.39	0.78	0.39
"	Pst. micros UPI 5464-1	+	0.20	0.39	0.20
バイロネラ	Veillonella parvula KYA 10790	—	0.20	0.39	0.20

表 1 - 2 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 <sup>6</sup> 菌数/ml)		グ ラ ム	最少発育阻止濃度 (μg/ml)		
			実施例4	実施例5	実施例6
枯草菌	Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025	0.0125	0.0125
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 209P	+	0.05	0.025	0.025
"	S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.05	0.05	0.05
"	S. aureus Smith	+	0.05	0.05	0.05
表皮ブドウ球菌	S. epidermidis IID 866	+	0.10	0.10	0.10
化膿連鎖球菌	Streptococcus pyogenes (S-8)	+	0.05	0.10	0.05
"	S. pyogenes IID 692	+	0.10	0.10	0.10
肺炎球菌	S. pneumoniae IID 552	+	0.10	0.10	0.10
大便連鎖球菌	E. faecalis IID 682	+	0.10	0.10	0.10
大腸菌	Escherichia coli NIHJ JC-2	-	0.0125	0.0125	0.0125
"	E. coli ATCC 10536	-	0.025	0.0125	0.0125
"	E. coli ML 4707	-	0.025	0.025	0.0125
変形菌	Proteus vulgaris IFO 3167	-	0.025	0.025	0.05
"	P. mirabilis IID 994	-	0.05	0.05	0.05
"	Morganella morganii IID 602	-	0.05	0.05	0.10
肺炎桿菌	Klebsiella pneumoniae KY(GN) 6445	-	0.05	0.025	0.05
"	K. pneumoniae 1-220 S	-	0.05	0.05	0.05
エンテロバクター	Enterobacter cloacae IID 977	-	0.05	0.05	0.05
シトロバクター	Citrobacter freundii IID 976	-	0.05	0.05	0.05
セラチア	Serratia marcescens IID 618	-	0.05	0.05	0.05
赤痢菌	Shigella sonnei IID 969	-	0.025	0.025	0.0125
サルモネラ	Salmonella enteritidis IID 604	-	0.05	0.05	0.05
緑膿菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	-	0.39	0.78	0.78
"	P. aeruginosa IFO 12689	-	0.39	0.78	0.78
"	P. aeruginosa IID1210	-	0.39	0.78	0.78
セパシア菌	P. cepacia GIFU 518	-	0.39	0.78	0.39
マルトフィリア菌	P. maltophilia GIFU 2491	-	0.10	0.10	0.05
エルシニア	Yersinia enterocolitica IID 981	-	0.05	0.05	0.05
アシネバクター	Acinetobacter anitratus IID 876	-	0.05	0.05	0.05
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 0114002	-	0.39	0.20	0.20
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GM 7000	-	0.20	0.10	0.10
"	B. fragilis 0558	-	0.10	0.10	0.10
"	B. fragilis 25285	-	0.10	0.10	0.10
"	B. distasonis 8503	-	0.78	0.39	0.39
"	B. thetaiotaomicron (0661)	-	0.20	0.10	0.20
"	B. vulgatus KYA 29327	-	0.39	0.20	0.20
フソバクテリウム	Fusobacterium mortiferum 4249	-	0.20	0.20	0.20
"	F. necrophorum S-45	-	0.20	0.20	0.20
"	F. varium KYA 8501	-	1.56	1.56	1.56
ユーバクテリウム	Eubacterium lentum GAI 5242	+	0.10	≤0.05	≤0.05
プロピオニバクテリウム	Propionibacterium acnes 11828	+	1.56	1.56	3.13
ペプトコッカス	Peptococcus magnus KY 017	+	0.10	0.10	≤0.05
クロストリジウム	Clostridium difficile I-E	+	0.39	0.39	0.78
"	C. perfringens KYA 13123	+	0.20	0.20	0.20
"	C. ramosum	+	0.78	0.78	0.78
ペプトストレプトコッカス	Peptostreptococcus anaerobius KYA 27337	+	0.20	0.20	0.10
"	Pst. micros UPI 5464-1	+	0.20	0.20	0.20
バイロネラ	Veillonella parvula KYA 10790	-	0.20	0.20	0.20

表1-3 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 <sup>6</sup> 菌数/ml)		グラム	最少発育阻止濃度 (μg/ml)		
			実施例7	実施例8	実施例9
枯草菌	Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025	0.025	0.0063
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 209P	+	0.025	0.05	0.0125
"	S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.025	0.05	0.0125
"	S. aureus Smith	+	0.05	0.05	0.0125
表皮ブドウ球菌	S. epidermidis IID 866	+	0.05	0.05	0.025
化膿連鎖球菌	Streptococcus pyogenes (S-8)	+	—	0.05	0.025
"	S. pyogenes IID 692	+	—	0.05	0.05
肺炎球菌	S. pneumoniae IID 552	+	—	0.05	0.025
大便連鎖球菌	E. faecalis IID 682	+	—	0.05	0.05
大腸菌	Escherichia coli NIHJ JC-2	—	0.025	0.025	0.0063
"	E. coli ATCC 10536	—	0.05	0.05	0.025
"	E. coli ML 4707	—	0.05	0.05	0.025
変形菌	Proteus vulgaris IFO 3167	—	0.05	0.05	0.025
"	P. mirabilis IID 994	—	0.05	0.05	0.025
"	Morganella morganii IID 602	—	0.20	0.39	0.20
肺炎桿菌	Klebsiella pneumoniae KY(GN) 6445	—	0.05	0.05	0.05
"	K. pneumoniae 1-220 S	—	0.10	0.10	0.10
エンテロバクター	Enterobacter cloacae IID 977	—	0.10	0.20	0.10
シトロバクター	Citrobacter freundii IID 976	—	0.05	0.05	0.05
セラチア	Serratia marcescens IID 618	—	0.20	0.20	0.10
赤痢菌	Shigella sonnei IID 969	—	0.05	0.05	0.025
サルモネラ	Salmonella enteritidis IID 604	—	0.05	0.10	0.05
緑膿菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	—	0.20	0.78	0.39
"	P. aeruginosa IFO 12689	—	0.78	3.13	1.56
"	P. aeruginosa IID1210	—	0.78	12.5	6.25
セバシア菌	P. cepacia GIFU 518	—	0.78	1.56	0.78
マルトフィリア菌	P. maltophilia GIFU 2491	—	0.20	0.39	0.20
エルシニア	Yersinia enterocolitica IID 981	—	0.10	0.10	0.10
アシネトバクター	Acinetobacter anitratus IID 876	—	0.05	0.20	0.05
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 0114002	—	0.39	1.56	0.78
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GM 7000	—	0.39	0.39	0.10
"	B. fragilis 0558	—	0.20	0.39	0.10
"	B. fragilis 25285	—	0.20	0.39	0.10
"	B. distasonis 8503	—	0.78	3.13	0.78
"	B. thetaiotaomicron (0661)	—	0.39	3.13	0.78
"	B. vulgatus KYA 29327	—	0.39	3.13	0.39
フソバクテリウム	Fusobacterium mortiferum 4249	—	0.20	0.39	0.20
"	F. necrophorum S-45	—	0.20	0.39	0.20
"	F. varium KYA 8501	—	0.78	3.13	1.56
ユーバクテリウム	Eubacterium lentum GAI 5242	+	0.39	0.20	0.10
プロピオニバクテリウム	Propionibacterium acnes 11828	+	0.39	0.78	1.56
ペプトコッカス	Peptococcus magnus KY 017	+	0.05	≤0.05	≤0.05
クロストリジウム	Clostridium difficile I-E	+	0.39	—	—
"	C. perfringens KYA 13123	+	0.20	0.20	≤0.05
"	C. ramosum	+	0.78	0.39	0.20
ペプトストレプトコッカス	Peptostreptococcus anaerobius KYA 27337	+	0.05	0.20	≤0.05
"	Pst. micros UPI 5464-1	+	0.10	0.39	0.39
バイロネラ	Veillonella parvula KYA 10790	—	0.10	0.39	0.39

表 1 - 4 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 <sup>6</sup> 菌数/ml)		グラム	最少発育阻止濃度 (μg/ml)		
			実施例10	実施例11	実施例12
枯草菌	Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025	0.0125	≤0.05
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 209P	+	0.05	0.025	0.20
"	S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.10	0.05	0.39
"	S. aureus Smith	+	0.10	0.025	0.39
表皮ブドウ球菌	S. epidermidis IID 866	+	—	—	0.39
化膿連鎖球菌	Streptococcus pyogenes (S-8)	+	0.39	0.20	1.56
"	S. pyogenes IID 692	+	>0.78	0.39	3.13
肺炎球菌	S. pneumoniae IID 552	+	>0.78	0.20	0.78
大便連鎖球菌	E. faecalis IID 682	+	0.39	0.20	1.56
大腸菌	Escherichia coli NIHJ JC-2	—	0.025	0.025	≤0.05
"	E. coli ATCC 10536	—	0.05	0.025	≤0.05
"	E. coli ML 4707	—	0.05	0.025	≤0.05
変形菌	Proteus vulgaris IFO 3167	—	0.10	0.20	≤0.05
"	P. mirabilis IID 994	—	0.20	0.10	0.10
"	Morganella morganii IID 602	—	0.20	0.20	0.39
肺炎桿菌	Klebsiella pneumoniae KY(GN) 6445	—	0.05	0.05	≤0.05
"	K. pneumoniae 1-220 S	—	0.20	0.20	0.20
エンテロバクター	Enterobacter cloacae IID 977	—	0.20	0.05	0.20
シトロバクター	Citrobacter freundii IID 976	—	0.05	0.05	0.10
セラチア	Serratia marcescens IID 618	—	0.20	0.20	0.20
赤痢菌	Shigella sonnei IID 969	—	0.025	0.025	≤0.05
サルモネラ	Salmonella enteritidis IID 604	—	0.20	0.10	0.10
緑膿菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	—	0.39	0.78	0.78
"	P. aeruginosa IFO 12689	—	1.56	1.56	3.13
"	P. aeruginosa IID1210	—	1.56	1.56	6.25
セパシア菌	P. cepacia GIFU 518	—	1.56	1.56	3.13
マルトフィリア菌	P. maltophilia GIFU 2491	—	0.20	0.20	0.39
エルシニア	Yersinia enterocolitica IID 981	—	0.20	0.10	0.20
アシネトバクター	Acinetobacter anitratus IID 876	—	0.10	0.05	0.10
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 0114002	—	0.78	0.78	0.78
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GM 7000	—	3.13	1.56	3.13
"	B. fragilis 0558	—	3.13	1.56	12.5
"	B. fragilis 25285	—	3.13	1.56	3.13
"	B. distasonis 8503	—	6.25	12.5	12.5
"	B. thetaiotaomicron (0661)	—	6.25	1.56	12.5
"	B. vulgatus KYA 29327	—	0.39	0.78	12.5
フソバクテリウム	Fusobacterium mortiferum 4249	—	1.56	3.13	3.13
"	F. necrophorum S-45	—	1.56	1.56	3.13
"	F. varium KYA 8501	—	50	25	25
ユーバクテリウム	Eubacterium lentum GAI 5242	+	0.78	0.39	1.56
プロピオニバクテリウム	Propionibacterium acnes 11828	+	12.5	6.25	12.5
ペプトコッカス	Peptococcus magnus KY 017	+	1.56	0.78	0.78
クロストリジウム	Clostridium difficile I-E	+	—	—	—
"	C. perfringens KYA 13123	+	3.13	0.78	1.56
"	C. ramosum	+	1.56	1.56	—
ペプトストレプトコッカス	Peptostreptococcus anaerobius KYA 27337	+	1.56	0.78	3.13
"	Pst. micros UPI 5464-1	+	0.39	0.78	0.78
バイロネラ	Veillonella parvula KYA 10790	—	0.39	0.78	0.78

表 1 - 5 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 <sup>8</sup> 菌数/ml)		グラム	最少発育阻止濃度 (μg/ml)		
			CPFX	M N Z	
枯草菌	Bacillus subtilis PCI 219	+	0.05	—	
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 209P	+	0.20	—	
"	S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.20	—	
"	S. aureus Smith	+	0.39	—	
表皮ブドウ球菌	S. epidermidis IID 866	+	0.20	—	
化膿連鎖球菌	Streptococcus pyogenes (S-8)	+	0.39	—	
"	S. pyogenes IID 692	+	0.78	—	
肺炎球菌	S. pneumoniae IID 552	+	0.78	—	
大便連鎖球菌	E. faecalis IID 682	+	0.78	—	
大腸菌	Escherichia coli NIHJ JC-2	—	0.0063	—	
"	E. coli ATCC 10536	—	0.0125	—	
"	E. coli ML 4707	—	0.0125	—	
変形菌	Proteus vulgaris IFO 3167	—	0.0125	—	
"	P. mirabilis IID 994	—	0.0125	—	
"	Morganella morganii IID 602	—	0.025	—	
肺炎桿菌	Klebsiella pneumoniae KY(GN) 6445	—	0.0125	—	
"	K. pneumoniae 1-220 S	—	0.025	—	
エンテロバクター	Enterobacter cloacae IID 977	—	0.025	—	
シトロバクター	Citrobacter freundii IID 976	—	0.0063	—	
セラチア	Serratia marcescens IID 618	—	0.025	—	
赤痢菌	Shigella sonnei IID 969	—	0.0063	—	
サルモネラ	Salmonella enteritidis IID 604	—	0.025	—	
緑膿菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	—	0.05	—	
"	P. aeruginosa IFO 12689	—	0.20	—	
"	P. aeruginosa IID1210	—	0.78	—	
セバシア菌	P. cepacia GIFU 518	—	0.39	—	
マルトフィリア菌	P. maltophilia GIFU 2491	—	0.39	—	
エルシニア	Yersinia enterocolitica IID 981	—	0.025	—	
アシネトバクター	Acinetobacter anitratus IID 876	—	0.10	—	
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 0114002	—	0.39	—	
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GM 7000	—	6.25	0.78	
"	B. fragilis 0558	—	3.13	0.78	
"	B. fragilis 25285	—	3.13	0.78	
"	B. distasonis 8503	—	6.25	0.39	
"	B. thetaiotaomicron (0661)	—	>12.5	0.78	
"	B. vulgatus KYA 29327	—	>12.5	0.39	
フソバクテリウム	Fusobacterium mortiferum 4249	—	1.56	0.20	
"	F. necrophorum S-45	—	0.78	—	
"	F. varium KYA 8501	—	>12.5	0.39	
ユーバクテリウム	Eubacterium lentum GAI 5242	+	0.78	0.10	
プロピオニバクテリウム	Propionibacterium acnes 11828	+	12.5	0.78	
ペプトコッカス	Peptococcus magnus KY 017	+	0.39	0.78	
クロストリジウム	Clostridium difficile I-E	+	12.5	0.20	
"	C. perfringens KYA 13123	+	0.39	0.10	
"	C. ramosum	+	12.5	0.39	
ペプトストレプトコッカス	Peptostreptococcus anaerobius KYA 27337	+	1.56	—	
"	Pst. micros UPI 5464-1	+	0.20	0.78	
バイロネラ	Veillonella parvula KYA 10790	—	0.20	0.78	

対照化合物

C P F X : シプロフロキサシン

M N Z : メトロニダゾール

本発明化合物は、グラム陽性菌に対しては従来知られるシプロフロキサシンより優れ、嫌気性菌に対しては専門家医に推奨されているメトロニダゾールに匹敵する高い活性を示した。

代理人      弁理士   箕   浦   清